

正 本

① 日本国特許庁

# 公開特許公報



(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

特 許 願

昭和49年5月24日

(2,000円)

特許庁長官 齋藤英雄殿

1 発明の名称 キナゾリン系化合物の製造方法

2 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3 発明者

住 所 福岡県筑紫野市大字常松320番地の93

氏 名 野田寛治 (ほか4名)

4 特許出願人

住 所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地(〒841)

名 称 久光製薬株式会社 (有限会社)

代表者 中富正義 (連絡先 TEL 09428(3)2101 山川秀機)

5 添付書類の目録

(1) 明細書

1 通

(2) 願書副本

1 通

方式  
審査



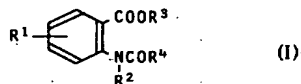
## 明 細 書

1 発明の名称

キナゾリン系化合物の製造方法

2 特許請求の範囲

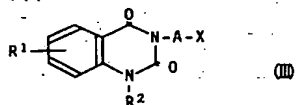
(1) 一般式(I)



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子及びハロゲン原子を、R<sup>2</sup>はアリール基及びアルキル基を、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を、R<sup>4</sup>は低級アルコキシ基、アミノ基及びトリハロメチル基を表わす〕で表わされる化合物に一般式(II)



〔式中、Aはアルキレン残基を、Xは水素原子、水酸基、アルコキシ基及びアシルオキシ基を表わす〕で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式(III)



① 特開昭 50-157383

④ 公開日 昭50.(1975) 12.19

② 特願昭 49-57985

② 出願日 昭49.(1974) 5.24

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

7306 44

⑤ 日本分類

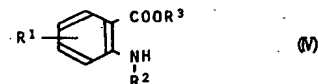
16 E464

⑤ Int.Cl<sup>2</sup>

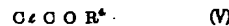
C07D239/96

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びXは前記と同じ意味を表わす〕で表わされるキナゾリン系化合物の製造方法。

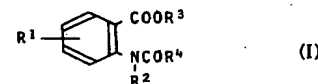
(2) 一般式(V)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は特許請求の範囲第一項の一般式(I)におけると同じ意味を表わす〕で表わされる化合物に一般式(V)



〔式中、R<sup>4</sup>は特許請求の範囲第一項の一般式(I)におけると同じ意味を表わす〕で表わされる化合物を反応させて一般式(I)

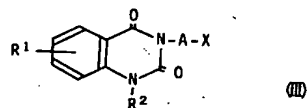


〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は特許請求の範囲第一項の一般式(I)におけると同じ意味を表わす〕で表わされる化合物を製造し、次いでこの化合物と一

般式(II)



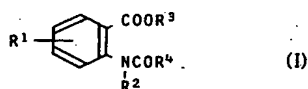
〔式中、A及びXは特許請求の範囲第一項の一般式(II)におけると同じ意味を表わす〕で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式(III)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びXは特許請求の範囲第一項の一般式(III)におけると同じ意味を表わす〕で表わされるキナゾリン系化合物の製造方法。

#### 8 発明の詳細な説明

本発明は顕著な消炎鎮痛作用を有するキナゾリン系化合物の新規な製造方法に関するもので詳しくは一般式(I)



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子及びハロゲン原子を、R<sup>2</sup>は

〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同じ意味を表わす〕で表わされる化合物の3位の水素原子を一般式(II)の-A-X基で置換する方法が知られている。即ちこの方法は水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコラート等の金属触媒の存在下に反応させる方法である。しかし、この製造方法は次の様な欠点を有している。

- ① 吸湿性、発火性あるいは爆発性のアルカリ金属を用いるため工業的操作に種々の危険性をともなう。
- ② 反応生成物中に未反応の出発原料(IV)が混在してくるため分離精製に難点があること。
- ③ 相当するN-置換アントラニル酸誘導体と尿素との熔融反応で得られる出発原料(IV)の分離及び収率に難点がある。

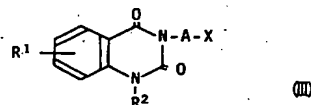
そこで本発明者等は前記の従来法に於ける欠点を除去するため種々研究を重ねた結果、下記の反応式で示す様に安価な出発原料(IV)から(I)を経て、容易に目的化合物(III)を収率よく得る方法を見出し本発明を完成したのである。

特開 昭50-157383(2)

アリール基及びアルアルキル基を、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を、R<sup>4</sup>は低級アルコキシ基、アミノ基及びトリハロゲンメチル基を表わす〕で表わされる化合物と一般式(II)

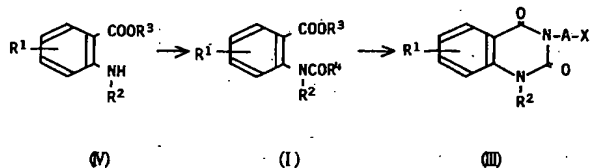
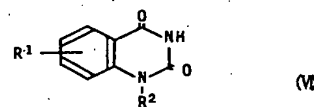


〔式中、Aはアルキレン残基を、Xは水素原子、水酸基、アルコキシ基及びアシルオキシ基を表わす〕で表わされる化合物とを反応させて一般式(III)

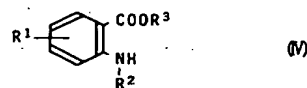


〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びXは前記と同じ意味を表わす〕で表わされるキナゾリン系化合物を製造する方法に関するものである。

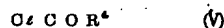
従来、一般式(III)で表わされるキナゾリン系化合物を製造する方法としては一般式(IV)



更に本発明を詳細に説明すると一般式(I)で表わされる化合物は一般式(V)



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表わす〕で表わされる化合物と一般式(V)



〔式中、R<sup>4</sup>は前記と同じ意味を表わす〕で表わされる化合物とをベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で加熱反応させることによって容易に製造することができる。

一般式(V)で表わされる化合物としては、例えば2-アニリノ安息香酸、2-(o-クロロアニリ

ノ)安息香酸, 2-( $m$ -クロロアニリノ)安息香酸, 2-( $m$ -フルオロアニリノ)安息香酸, 2-( $m$ -ブロモアニリノ)安息香酸, 2-( $m$ -トリフルオロメチルアニリノ)安息香酸, 2-( $m$ -メチルアニリノ)安息香酸, 2-( $m$ -メトキシアニリノ)安息香酸, 4-クロロ-2-アニリノ安息香酸, 4-クロロ-2-( $m$ -クロロアニリノ)安息香酸, 2-(ベンジルアミノ)安息香酸, 2-(3,4-ジクロロアニリノ)安息香酸等の低級アルキルエステルが適当である。

更に一般式(V)で表わされる化合物としては、クロロギ酸エチル,  $N,N$ -ジメチルカルバモイルクロライド,  $N,N$ -ジエチルカルバモイルクロライド, トリクロロアセチルクロライド, トリブロモアセチルクロライド等が適当である。

又一般式(II)で表わされる化合物としては、例えばメチルアミン, エチルアミン, プロピルアミン, ブチルアミン, 2-ハイドロキシエチルアミン, 2-エトキシエチルアミン, 3-メトキシプロピルアミン, 2-アセトキシエチルアミン等が適当

である。

一般式(I)で表わされる化合物と一般式(II)で表わされる化合物との反応は、一般式(I)で表わされる化合物とこれに対して化学当量ないし過剰量の一般式(II)で表わされる化合物とを混合して加熱することによって行なうことができる。この反応は必要ならば不活性溶媒中に行なうことももちろん可能である。また一般式(II)で表わされる化合物として比較的低沸点のアミンを用いる場合は、加圧下で反応を行なってもさしつかえない。反応は20~200℃の温度範囲で行なわれ、使用する溶媒の沸点又はアミン類の反応性によって適宜選択される。

反応液から目的化合物を単離するには、必要ならば溶媒、過剰アミンなどを回収し残分を水中に排出して析出した沈殿を浮取し、これを溶媒で再結晶すればよい。

本発明によれば容易に高純度の目的化合物を高収率で製造することができる。

以下実施例によって本発明を更に具体的に説明

する。

#### 実施例 1

2-( $m$ -トリフルオロメチルアニリノ)安息香酸メチル 5.9 g, トルエン 15 ml およびクロロギ酸エチル 8.8 g を還流冷却器を付けたフラスコ中で96~100℃で10時間反応させ、塩化水素ガスの発生がほとんど認められなくなったところで反応を終った。次にトルエンおよび過剰量のクロロギ酸エチルを回収し残分を水50 ml 中に排出し、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて微アルカリ性としたのちベンゼンで抽出しベンゼン抽出液を無水ボウ硝で乾燥した。ベンゼンを減圧下に回収し、粘稠な液体である $N$ -( $m$ -トリフルオロメチルフェニル)- $N$ -エトキシカルボニルアントラニル酸メチル 6.7 g を得た。収率91%。

このものは質量スペクトルで親イオン367を示し、またその元素分析値は下記のとおり計算値とよく一致した。

#### 元素分析結果

分析値(%) C: 59.50 H: 4.49 N: 4.04

計算値(%) C: 58.85 H: 4.35 N: 3.81

得られた $N$ -( $m$ -トリフルオロフェニル)- $N$ -エトキシカルボニルアントラニル酸メチル 4.4 g, 2-ハイドロキシエチルアミン 5 g およびトルエン 10 ml を還流冷却器を付けたフラスコ中で還流下10時間反応させた。反応液から減圧下にトルエンおよび過剰2-ハイドロキシエチルアミンを回収し残分を水50 ml 中に排出し、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて微アルカリ性としたのちベンゼンで抽出しベンゼン抽出液を無水ボウ硝で乾燥した。ベンゼンを減圧下に回収し、粘稠な液体である $N$ -( $m$ -トリフルオロメチルフェニル)-3-(2-ハイドロキシエチル)キナゾリン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン 3.6 g を得た。収率86%, 融点 139~140℃。

#### 実施例 2

実施例 1 で得た $N$ -( $m$ -トリフルオロメチルフェニル)- $N$ -エトキシカルボニルアントラニル酸メチル 4.4 g, 2-エトキシエチルアミン 8.9 g およびトルエン 10 ml を還流冷却器を付けたフラスコ中で還流下9時間反応させた。

以下実施例 1 と同様にして、1-( $m$ -トリフルオロメチルフェニル)-3-(2-エトキシエチル)

キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン 3.7 g を得た。収率 82.5%, 融点 117~118°C。

実施例 3

実施例 1 で得た N-(m-トリフルオロメチルフェニル)-N-エトキシカルボニルアントラニル酸メチル 7 g およびエチルアミン 70% 水溶液 12.8 g を封管中 80~90°C に保って 18 時間反応させた。反応液を水 200 ml に排出し希カセイソーダ水溶液を加えて可溶性物質を除き塊状物 5.8 g を得た。これを n-ヘキサン 60 ml から再結晶して、1-(m-トリフルオロメチルフェニル)-3-エチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン 3.3 g を得た。収率 52%, 融点 155~157°C。

実施例 4

2-(m-クロロアニリノ)安息香酸メチル 2.6 g をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し約 50% の水素化ナトリウム 0.48 g を加え 15 分間攪拌後、N, N-ジメチルカルバモイルクロライド 1.6 g を滴下し室温で 6 時間反応させた。反応終了後

2, 4 (1H, 3H)-ジオン 1.2 g を得た。収率 48%, 融点 179~180°C。

実施例 1~4 の方法に準じて下記の化合物を合成した。

1-(m-クロロフェニル)-3-メチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 225~226°C

1-ベンジル-3-メチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 154~155°C

1-(p-クロロベンジル)-3-エチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 139~140°C

1-(m-ブロモフェニル)-3-エチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 187~188°C

1-(m-クロロフェニル)-3-(2-ハイドロオキシエチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 151~152°C

減圧下に溶媒を留去し残渣に水を加えエーテルで抽出後、アルミナを充填したカラムに吸着させエーテル-石油エーテルの混合溶媒で展開し、第 2 溶出液を減圧下に留去すると、粘稠な液体である N-(m-クロロフェニル)-N-ジメチルカルバモイルアントラニル酸メチル 2.7 g を得た。収率 81%。

このものは質量スペクトルで親イオン 332 を示しその元素分析値は下記のとおり計算値とよく一致した。

元素分析結果

分析値(%) C: 61.35 H: 5.15 N: 8.42

計算値(%) C: 61.52 H: 5.32 N: 8.58

得られた N-(m-クロロフェニル)-N-ジメチルカルバモイルアントラニル酸メチル 2.7 g と約 30% メタノール-エチルアミン溶液 6 g を封管中 100°C で 8 時間反応させた。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し残渣に水を加え析出した結晶をメタノールより再結晶して、1-(m-クロロフェニル)-3-エチルキナゾリン-

1-(m-クロロフェニル)-3-(2-エトキシエチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 155~156°C

1-(m-クロロフェニル)-3-(2-クロロエチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 169~170°C

1-(m-トリフルオロメチルフェニル)-3-(2-クロロエチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 136~137°C

1-(m-フルオロフェニル)-3-エチルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 148~149°C

1-フェニル-3-(2-ハイドロオキシエチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン

融点 206~208°C

特許出願人

久光製薬株式会社

三井製薬工業株式会社

## 手続補正書(自発)

昭和50年 6月19日

## 6 前記以外の発明者及び特許出願人

## (1) 発明者

住所 佐賀県鳥栖市田代大官町774の1番地  
久光製薬株式会社社員アパート2の1

氏名 中川 晃

住所 福岡県福岡市中央区平尾4丁目10の11  
氏名 井出 博之

住所 福岡県大牟田市右京町60番地  
氏名 山田 義次

住所 福岡県大牟田市大字草木41番地  
氏名 黒田 節雄

## (2) 特許出願人

住所 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号  
名称 三井製薬工業株式会社  
代表者 渡辺 強



特許庁長官 斎藤 英雄 殿

特許補正書

## 1. 事件の表示

昭和49年 特許願第57985号

## 2. 発明の名称 キナゾリン系化合物の製造方法

## 3. 補正をする者

事件との関係

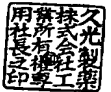
特許出願人

住所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 (〒841)

久光製薬株式会社

氏名 代表者 中 富 正 義

連絡先 09428 ② 2101 山川秀機



## 4. 補正命令の日付

昭和50年 6月 19日 (自発)

## 5. 補正の対象

明細書中「3. 発明の詳細な説明」の欄

## 6. 補正の内容

本願明細書中、下記の訂正を



## (1) 明細書第9頁下から第1行目

「分析値(%) C: 59.50 H: 4.49 N: 4.04」を、

「分析値(%) C: 58.85 H: 4.39 N: 3.81」に

訂正する。

## (2) 同第10頁上から第1行目

「計算値(%) C: 58.85 H: 4.35 N: 3.81」を、

「計算値(%) C: 58.65 H: 4.35 N: 3.84」に、

同じく上から第2行目「得られたN-(メート  
リフルオロフェニル)-」を、「得られたN-  
(メートリフルオロメチルフェニル)-」に、  
各々訂正する。

## (3) 同第14頁上から第4行目「触点155~156

℃」を、「触点115~116℃」に訂正する。

以上

ZA8401447A 1984-10-31 1984-02-27 N-(2-4-(1H-IMIDAZOL-1-YL)ALKYL)ARYLAMIDES  
ZA0841447A 1984-10-31  
**US4568687** 1986-02-04 1984-01-13 N-(2-4-(1H-IMIDAZOL-1-YL)ALKYL)-  
ARYLAMIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
JP59164779A2 1984-09-17 1984-02-27 NN  
2244\*1HHIMIDAZOORUU11IRU\*ARUKIRU ARIIRUAMIDORUI  
IL0071002A0 1984-09-30  
GR0081797A 1984-12-12 1984-02-24  
EP0117462A3 1986-08-20 1984-02-07 N-(2-4-(1H-imidazol-1-yl)alkyl)arylamides  
EP0117462A2 1984-09-05 1984-02-07 N-(2-4-(1H-imidazol-1-yl)alkyl)arylamides  
DK0077884A0 1984-02-20 1984-02-20 N-(OMEGA-(1H-IMIDAZOL-1-YL)ALKYL)ARYLAMIDER  
DK0077884A 1984-08-29 1984-02-20 N-(OMEGA-(1H-IMIDAZOL-1-YL)ALKYL)ARYLAMIDER  
**DE3406416A1** 1984-08-30 1984-02-22 N-((OMEGA)-(1H-IMIDAZOL-L-YL)-ALKYL)-  
ARYLAMIDE  
DD0218890A5 1985-02-20 1984-02-27 VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-  
OMEGA-(1H-IMIDAZOL-1-YL)-ALKYL-ARYLAMIDEN  
AU2507284A1 1984-09-06 1984-02-27 PHARMACEUTICAL N- W- 1H-IMIDAZOL-1-YL  
ALKYL ARYLAMIDES

=====

Title: EP0564356A1: 4-phenylaminomethylimidazole derivatives, process for their  
preparation, angiotensin II receptor antagonists and their application in  
therapy[German][French]

Derwent Title: New 4-phenyl-amino-methyl-imidazole derivs. - are angiotensin II receptor  
antagonists, useful in treating arterial hypertension, circulatory disorders, glaucoma, etc.  
[Derwent Record]

Inventor: Dodey, Pierre;  
Bondoux, Michel;  
Renaut, Patrice;  
Pruneau, Didier;

Assignee: FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE

Published / Filed: 1993-10-06 / 1993-03-31

Application Number: EP1993000400833

Priority Number: 1992-04-01 FR1992000003944

**Abstract:** The present invention relates to the phenylaminomethylimidazoles of formula:  
(where the R1 to R7 groups are defined as indicated in the description). It also relates to their  
process of preparation and to their application in therapeutics as antagonist agents of  
angiotensin II, useful in the treatment of hypertension, of circulatory disorders and of  
glaucoma.

ZA9302351A 1994-10-03 1993-04-01 IMIDAZOLE DERIVATIVES THEIR METHOD  
 OF PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPEUTICS  
 NO0931186A0 1993-03-30 1993-03-30 TERAPEUTISK AKTIVE  
 IMIDAZOLDERIVATER, FREMGANGSMAATE FOR DERES FREMSTILLING OG  
 ANVENDELSE DERAV  
 NO0931186A 1993-10-04 1993-03-30 TERAPEUTISK AKTIVE  
 IMIDAZOLDERIVATER, FREMGANGSMAATE FOR DERES FREMSTILLING OG  
 ANVENDELSE DERAV  
 MX9301882A1 1994-06-30 1993-04-01 DERIVADOS DE IMIDAZOL, SU  
 PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA.  
 JP06263743A2 1994-09-20 1993-03-31 IMIDAZOLE DERIVATIVE, ITS  
 PREPARATION AND ITS APPLICATION TO MEDICAL TREATMENT  
 HU9300942A0 1993-06-28 1993-03-31 IMIDAZOLE DERIVATIVES, MEDICAL  
 PREPARATIVES CONTAINING THEM AS WELL AS METHOD FOR PRODUCING  
 THEM  
 HU0064752A2 1994-02-28 1993-03-31 PROCESS FOR THE PRODUCTION OF  
 IMIDAZOLE DERIVATIVES AND OF MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING  
 THEM  
 FR2689508B1 1994-06-17 1992-04-01 DERIVES DE L'IMIDAZOLE, LEUR PROCEDE  
 DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.  
 FR2689508A1 1993-10-08 1992-04-01 DERIVES DE L'IMIDAZOLE, LEUR PROCEDE  
 DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.  
 FI0931414A0 1993-03-29 1993-03-29 IMIDAZOLDERIVAT, FOERFARANDE FOER  
 DERAS FRAMSTAELLNING SAMT DERAS ANVAENDNING I TERAPI  
 FI0931414A 1993-10-02 1993-03-29 IMIDAZOLDERIVAT, FOERFARANDE FOER  
 DERAS FRAMSTAELLNING SAMT DERAS ANVAENDNING I TERAPI  
**EP0564356A1** 1993-10-06 1993-03-31 4-phenylaminomethylimidazole derivatives, process  
 for their preparation, angiotensin II receptor antagonists and their application in therapy  
 CN1081438A 1994-02-02 1993-04-01 IMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR METHOD  
 OF PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPEUTIC  
 CA2092852AA 1993-10-02 1993-03-29 IMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR METHOD  
 OF PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPEUTIC  
 AU3554693A1 1993-10-07 1993-03-29 IMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR METHOD  
 OF PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPEUTICS

---